

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

# ⑫ Offenlegungsschrift

## ⑬ DE 196 16 300 A 1

⑮ Int. Cl.:

**A 61 F 9/00**

A 61 M 35/00

A 61 M 11/00

B 05 B 9/04

DE 196 16 300 A 1

⑯ Aktenzeichen: 196 16 300.5

⑯ Anmeldetag: 25. 4. 96

⑯ Offenlegungstag: 30. 10. 97

⑰ Anmelder:

GeSim - Gesellschaft für Silizium-Mikrosysteme  
mbH, 01474 Schönfeld-Weißenberg, DE

⑰ Erfinder:

Howitz, Steffen, Dr., 01309 Dresden, DE; Seiler,  
Theo, Prof. Dr., 95239 Zell, DE

⑰ Vertreter:

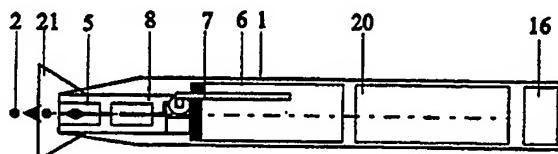
Patentanwälte Lippert, Stachow, Schmidt & Partner,  
01309 Dresden

⑭ Verfahren und Vorrichtung zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge

⑮ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge, sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

Durch die Erfindung soll ein Verfahren und eine Vorrichtung zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge geschaffen werden, welches die Instillation von Pharmaka am menschlichen Auge erleichtert und insbesondere eine genauere Dosierbarkeit der Pharmaka erlaubt.

Das erfundungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß das zu applizierende Pharmazeutikum durch eine Folge von Mikrotröpfchen (2) kontaktfrei in das Auge instilliert wird, wobei die Mikrotröpfchen (2) mit Hilfe einer Pumpvorrichtung in Richtung zum offenen Auge beschleunigt werden. Die Folge von Mikrotröpfchen (2) wird durch ein in einem Gehäuse (1) angeordnetes Mikroinstillationssystem, bestehend aus wenigstens einem Pharmakareservoir (6) mit nachgeordneter Mikroejektionspumpe (5) erzeugt, deren Ausstoßöffnung (3) das Gehäuse (1) frontseitig durchdringt, wobei die Mikroejektionspumpe (5) über eine im Gehäuse (1) befindliche Steuerelektronik mit einer Auslösevorrichtung verbunden ist.



DE 196 16 300 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 09.97 702 044/92

8/25

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge, sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

Medikamente für therapeutische oder diagnostische Zwecke werden am menschlichen Auge bis her üblicherweise in Tropfenform appliziert, da der Tropfen das bisher kleinste und zuverlässigste Medikationsquantum darstellt. Ein Tropfen hat das Volumen von etwa 50 µl und alle gängigen Augentropfen sind bezüglich ihrer Dosis und Konzentration auf dieses Volumen kalibriert. Die Instillation der Tropfen in das Auge wird mit einer Pipette vorgenommen, die es ermöglicht, einzelne Tropfen abzugeben. Um eine hinreichend genaue Dosierung zu erreichen, wird die Instillation durch den Patienten in der Regel vor einem Spiegel vorgenommen.

Der weitaus größte Teil der Patienten, die Augentropfen nehmen müssen, befindet sich im höheren Alter und hat deswegen oft Schwierigkeiten die Tropfeninstillation ordnungsgemäß durchzuführen. Aus diesem Grund werden oft höhere Dosen an Medikamenten instilliert, als zur Therapie erforderlich wären.

Ein weiteres Problem der üblichen Instillation von Pharmaka ist in Kliniken o. dgl. zu verzeichnen, wo die Übertragung von Krankheitserregern von Patient zu Patient bei der Tropfenapplikation sicher ausgeschlossen werden muß. Das ist bei der Verabreichung von Medikamenten mittels Pipetten nur dann sicher möglich, wenn bei jeder Instillation gesichert wird, daß der Tropfen tatsächlich von der Pipette abtropft, so daß das Eindringen von Krankheitserregern in die Pipette mit der folgenden Übertragung auf den nächsten Patienten sicher verhindert wird.

Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge zu schaffen, welches in der Ophthalmologie zur Behandlung des menschlichen Auges und das insbesondere Instillation von Pharmaka am menschlichen Auge erleichtert und insbesondere eine genauere Dosierbarkeit der Pharmaka erlaubt. Der Erfindung liegt weiterhin die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge zu schaffen, die eine einfache Bedienung und sichere Anwendung auch durch ältere oder unerfahrene Patienten erlaubt, wobei die Ankopplung der Vorrichtung an übliche Gerätesysteme (z. B.: Spaltlampe, Operationsmikroskop) möglich sein soll.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabenstellung wird durch ein Verfahren gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, daß das zu applizierende Pharmazeutikum durch eine Folge von Einzeltröpfchen kontaktfrei in das Auge instilliert wird, wobei die Einzeltröpfchen mit Hilfe einer Pumpvorrichtung in Richtung zum offenen Auge beschleunigt werden.

Durch das erfundungsgemäße Verfahren läßt sich eine wesentlich verbesserte Instillation von Pharmaka am offenen Auge erreichen, wobei einerseits die Infektionsgefahr vollständig beseitigt worden ist und andererseits die Menge der im Auge zu applizierenden Pharmaka erheblich reduziert werden kann. Die Genauigkeit der Medikamentierung wird erheblich verbessert, wobei die Verdünnung gezielt im Tränensee des Auges erfolgen kann.

In einer vorteilhaften Fortbildung sind die Parameter

der Einzeltröpfchen, insbesondere deren Volumen, Impuls, Fluggeschwindigkeit und Flugrichtung durch die Pumpvorrichtung und deren räumliche Einstellung vorstellbar. Damit kann das erfundungsgemäße Verfahren beispielsweise an die apparativen Gegebenheiten des Augenuntersuchungsplatzes angepaßt werden.

Das applizierbare Volumen wird vorzugsweise aus diskreten Einzeltröpfchen mit einem Volumen von 100 pl bis 10 nl gebildet, wobei diese Mikrotropfen mit einer maximalen Repetitionsfrequenz von bis zu 10 kHz in das Auge instilliert werden. Auf diese Weise können in einer Tropfenserie größere Volumina an das Auge gebracht werden.

In Fortführung der Erfindung werden als Pumpvorrichtungen eine oder mehrere Mikroejektionspumpen verwendet, wobei die durch die Mikroejektionspumpen erzeugten Folgen von Einzeltröpfchen mit frei wählbaren Zielpunkten am Auge (konjunktival, korneal) instilliert werden.

Die erfundungsgemäße Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Folge von Einzeltröpfchen durch ein in einem Gehäuse angeordnetes Mikroinstillationssystem, bestehend aus wenigstens einem Pharmakareservoir mit nachgeordneter Mikroejektionspumpe erzeugt wird, deren Ausstoßöffnung das Gehäuse frontseitig durchdringt und daß die Mikroejektionspumpe über eine im Gehäuse befindliche Steuerelektronik mit einer Auslösevorrichtung verbunden ist.

Mit dieser Vorrichtung ist es auf besonders einfache Weise möglich, Pharmaka am Auge zu instillieren, wobei die Bedienung der Vorrichtung durch den Arzt oder medizinisches Personal und auch durch den Patienten selbst erfolgen kann. Die insbesondere auch bei Kindern vorhandene Abneigung gegen das Tropfen von Medikamenten ins offene Auge kann mit dieser Vorrichtung leicht überwunden werden. Auch wird eine wesentlich größere Sicherheit bei der Instillierung und Dosierung von Pharmaka erreicht.

Zur Vereinfachung der Handhabung der Vorrichtung und zur Gewährleistung der notwendigen Sterilität ist das Pharmakareservoir austauschbar. Der Austausch oder die erstmalige Installation kann beispielsweise durch einen Apotheker erfolgen, so daß auch eine hohe Sicherheit gegen eine Fehlmedikamentation erreicht wird.

In einer Variante der Erfindung sind der Mikroejektionspumpe zwei Pharmakareservoire zugeordnet, wobei die Pharmakareservoire alternativ oder gemeinsam mit der Mikroejektionspumpe verbunden sind. Die Umschaltung zwischen den Reservoiren kann durch übliche Ventile erfolgen.

In einer besonderen Fortführung der Erfindung ist die Auslösevorrichtung unmittelbar neben der Ausstoßöffnung der Mikroejektionspumpe angeordnet ist und daß die Auslösevorrichtung eine Lichtquelle und einen Sensor zur Aufnahme des Makularreflexes enthält. Bei der Anwendung der Vorrichtung muß der Patient damit lediglich die Lichtquelle fixieren, so daß der Makularreflex dann einfach zur Auslösung der Mikroejektionspumpe genutzt werden kann. Damit entfallen jegliche sonst zur Bedienung erforderliche Taster o. dgl.

Die Auslösevorrichtung besteht vorteilhaft aus einer Zieloptik, hinter der ein Strahlenteiler angeordnet ist, wobei der Sensor koaxial zur Zieloptik und hinter dem Strahlenteiler angeordnet ist und daß die Lichtquelle neben dem Strahlenteiler angeordnet ist. Damit wird ein äußerst kompakter Aufbau der Auslösevorrichtung erreicht.

Der Strahlenteiler besteht zweckmäßig aus einem halbdurchlässigen Spiegel, so daß die Lichtquelle der Zieloptik gleichzeitig ein Fixationslicht für den Patienten liefern kann.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung weist das Gehäuse eine prismatische Außenform auf, so daß eine leichte Handhabbarkeit gewährleistet ist. Die Ausstoßöffnung und die Auslösevorrichtung sind hier auf einer Stirnfläche des Gehäuses angeordnet, wobei die Zielrichtung der Mikroprojektionspumpe etwa parallel zur optischen Achse der Zieloptik verläuft.

Um einen direkten Kontakt des Auges mit der erfundungsgemäßen Vorrichtung zu vermeiden, sind die Ausstoßöffnung und die Auslösevorrichtung durch einen elastischen Augenschutz umgeben. Dieser Augenschutz verhindert gleichzeitig Fehlfunktionen durch zufällig eingestrautes Fremdlicht.

Eine besondere Fortführung der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß auf einer Seite eines Glassubstrates eine Mikroprojektionspumpe, ein Flowsensor und ein Fluideingang angeordnet sind, die jeweils über Mikrokapillaren miteinander verbunden sind, wobei die Verbindung mit dem Glassubstrat durch anodisches Bonden hergestellt ist und daß auf der gegenüberliegenden Seite des Glassubstrates die Zieloptik angeordnet ist.

Insbesondere die Anwendung im Operationsbereich, in dem Kontaktfreiheit unter anderem die Sterilität des Operationsfeldes bedingt, machen die Anwendung des neuen Systems besonders erstrebenswert. Die breiteste Anwendung wird jedoch als patientenbasierendes System möglich, wobei neben der geringen Applikationsmenge auch die Kontrolle der Applikation ein wesentliches Element darstellt und die Compliance der Patienten erhöht.

Die Erfindung soll nachfolgend an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert werden. In der zugehörigen Zeichnung zeigen:

Fig. 1 die schematische Darstellung einer Vorrichtung zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge (Augenpipette);

Fig. 2 die Vorderansicht der Augenpipette nach Fig. 1;

Fig. 3 eine Einzelheit der Augenpipette nach Fig. 1 mit einem Mikrosystemmodul;

Fig. 4 eine Schnittdarstellung des Mikrosystemmoduls nach Fig. 3; und

Fig. 5 eine schematische Darstellung der Augenpipette mit zugehöriger Zieloptik.

Die erfundungsgemäße Vorrichtung zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge — Mikroinstillationssystem (MIS) — wird in Fig. 1 und 2 schematisch gezeigt. Es handelt sich dabei um eine Variante für die Hand des Patienten, oder des Pflegepersonals.

Die Vorrichtung besitzt eine prismatische Außenform mit den bevorzugten Kantenlängen  $L \times B \times H = 7 \text{ cm} \times 4 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ , so daß diese sehr handlich ist. Fig. 1 zeigt die Gesamtansicht und Fig. 2 eine Darstellung aus Sicht des Patienten.

Die äußere Begrenzung des MIS wird durch das Gehäuse 1 gebildet. Im Ausführungsbeispiel handelt es sich um ein mehrschaliges Kunststoffspritzteil, welches alle übrigen Funktionseinheiten des MIS aufnehmen kann. Beim elektrischen Betrieb des MIS verlassen kleine Mikrotröpfchen 2 (Medikamententröpfchen) eine Aus-

stoßöffnung 3 in der Stirnseite 4 des MIS. In Fig. 1 ist der Medikamentenaustritt durch einen Pfeil gekennzeichnet. Die Mikrotröpfchen 2 haben bei dieser Ausführung ein Volumen von  $(0,3 \dots 2,5) \text{ nl}$  und werden durch elektrische Anregung einer im Gehäuse 1 befindlichen Mikroprojektionspumpe 5 gerichtet und impulsbehaftet ausgestoßen. Die Spannungsversorgung erfolgt über eine 1,5 V-Batterie, welche ebenfalls im Gehäuse 1 der Augenpipette untergebracht ist.

Die Medikamentenvorratung erfolgt aus einem ebenfalls im Inneren des Gehäuses 1 des MIS angeordneten Pharmakareservoir 6, das austauschbar sein soll und vom Medikamentenhersteller als Einmal-Artikel auf dem Markt erhältlich sein soll. Es ist über eine feste Kanüle 7 direkt mit einem Mikrosystemmodul 8 verbunden. Alternativ zur systeminternen Anordnung kann das Pharmakareservoir 6 auch durch einen fluidischen Steckkontakt an der Außenseite des Gehäuses 1 aufgesteckt werden.

Das Mikrosystemmodul 8 ist in Fig. 3 in der Draufsicht und in Fig. 4 als Schnittdarstellung gezeigt. Das Mikrosystemmodul 8 besteht aus einem durch anodisches Bonden hergestellten Glas-Silizium-Verbundkörper 9, 10 mit ätztechnisch in das Siliziumsubstrat 10 eingebrachten Mikrokapillaren 11. Der Querschnitt der Mikrokapillaren 11 beträgt  $200 \mu\text{m} \times 300 \mu\text{m}$ . Die Verbindung zwischen der Mikrokapillare 11 und allen mikrofluidischen Bauelementen erfolgt durch Einfügung sogenannter Spacerchips 12. Das Mikrosystemmodul 8 trägt die miteinander verbundenen Bauelemente, die Mikroprojektionspumpe 5, den Flowsensor 13, den Fluideingang 14, eine Zieloptik 15 und einen elektrischen Steckverbinder 16.

Die Zieloptik 15 besteht aus einer Lichtquelle 17, die über einen Strahlenteiler 18 mit Abbildungssystem als Fixationslicht für den Patienten dient. (Fig. 5) Wird diese Lichtquelle 17 mit dem Auge fixiert, dann wird der Fundus beleuchtet und die Pupille erscheint als homogen erleuchtete Scheibe. Das zurückfallende Licht durchtritt den Strahlenteiler nun in koaxialer Richtung und fällt auf den axial hinter dem Strahlenteiler 18 angeordneten Sensor 19, der den Makularreflex aufnimmt und zu einem elektrischen Signal verarbeitet. Dieses Signal wird zur Erfolgsmeldung, "Applikation o.k." verwandt. Ist das Auge nicht weit genug geöffnet, entfällt dieser Makularreflex und die Applikation muß wiederholt werden.

Zur elektrischen Kontaktierung aller aktiven Bauelemente wird auf der Siliziumoberseite des Mikrosystemmoduls 8 ein elektrischer Steckverbinder 16 montiert. Im elektrischen Steckverbinder 16 sind die Anschlußleitungen für die Mikroprojektionspumpe 5, den Flowsensor 13 und die Zieloptik 15 zusammengeführt. Die Verbindung zwischen dem Mikrosystemmodul 8, dem Steckverbinder 16 und einem Steuerteil 20 innerhalb des Gehäuses 1 erfolgt unter Verwendung eines Bandkabels.

Summarisch übernimmt das Mikrosystemmodul 8 somit die Funktionen einer mechanischen Stütze, eines mikrofluidischen Substrates und eines elektronischen Verdrahtungsträgers. Die Steuerung des Mikrosystems erfolgt durch einen Mikrocontroller innerhalb des Steuerteiles 20.

An der Stirnseite 4 des MIS ist ein Distanzstück 21 aus weichem Kunststoff angebracht, was so dimensioniert ist, daß es auf dem Orbitarand des Patienten aufgelegt werden kann. Mit diesem Distanzstück 21 wird einerseits verhindert, daß die Stirnseite 4 des MIS versehentlich unmittelbar auf das Auge aufgesetzt werden

kann und andererseits die Einstreuung von Fremdlicht ausgeschlossen. Diese Einstreuung von Fremdlicht könnte zu Fehlfunktionen führen.

Durch die Erfindung werden zwei Anwendungsbereiche abgedeckt:

- Ein normiertes Applikationssystem zur Einbringung von Lokalanästhetikum und Fluoreszin für die Druckmessung am Auge mittels Applanations-tonometrie und
- ein Applikationssystem für den Patienten, der Tropfen zur Behandlung z. B. des Glaukoms (grüner Star) und des trockenen Auges anwenden muß.

Beim ersten Applikationssystem (Applanationstonometrie) wird dem Patienten an der Spaltlampe gleichzeitig der Farbstoff Fluoreszin und ein Lokalanästhetikum appliziert, wobei die entsprechende Augenpipette bzw. das MIS am Tonometer angebracht ist. Denkbar ist, daß die beiden Pharmaka durch getrennte Vorrangapplikationen appliziert werden, oder daß die beiden Komponenten vorher gemischt werden und dann nur eine Mikroejektionspumpe 5 notwendig ist. Typische Werte bei dieser Anwendung sind 100 Mikrotröpfchen mit einer Applikationsfrequenz von 100—1000 Hz und einem Volumen von 1 bis 2 nl. Die Applikation soll in diesen Fällen konjunktival erfolgen, wobei dann sicher unter der Schwelle des willkürlich unterdrückbaren Lidreflexes, wahrscheinlich sogar unter der Empfindungsschwelle gearbeitet werden kann.

Beim System, bei dem der Patient über Eigenanwendung Therapeutika am Auge anwenden soll, soll eine Kontrolle durchgeführt werden, ob die Applikation erfolgreich war. Dabei muß der Patient das von der Zieloptik 15 der Vorrichtung abgestrahlte Ziellicht fixieren. Der Reflex vom Augenhintergrund wird dann über den optischen Strahlenteiler 18 aufgenommen und wird als notwendige Bedingung für die erfolgreiche Applikation vorausgesetzt. Dieser Fundusreflex, der während der Applikation gemessen wird, setzt nämlich voraus, daß das Auge während der Applikation geöffnet ist. Die Erfolgskontrolle sollte akustisch oder optisch erfolgen, um älteren Patienten die sichere Applikation zu signalisieren. Ggf. kann das System auch noch eine Meldeeinheit beinhalten, die dem Patienten signalisiert, daß der Applikationszeitpunkt gekommen ist. Notwendigerweise muß dabei die Applikationshäufigkeit pro Tag vorwählbar sein, was vom Augenarzt oder Apotheker eingestellt werden kann. Dafür ist eine nicht dargestellte Bedienplatte auf der Rückseite des Gehäuses 1 vorgesehen. Die einzubringende Medikamentenmenge richtet sich sowohl nach dem Präparat selber, als auch nach dessen maximaler Konzentrierbarkeit, wobei die Viskosität des Präparates und die Möglichkeit der Auskristallisierung im Düsenbereich der Ausstoßöffnung 3 besonderes Augenmerk erfordert.

Mit der Erfindung läßt sich die minimale eingebrachte Menge an Pharmaka mindestens um einen Faktor 1000 verringern und dadurch stellt sich die Frage der Konzentration der entsprechenden Wirkstoffe neu und richtet sich insbesondere nach der minimalen Konzentrierbarkeit der Wirkstoffe. Solche hoch konzentrierten Tropfen werden nämlich im Tränensee des menschlichen Auges auf die Konzentration verdünnt, die dann im Auge angestrebt wird.

Ein Mikroinstillationssystem, das definierte Quanten von Pharmaka ins Auge bringt, eignet sich hervorragend dazu, die Tropfhäufigkeit ebenso wie die Tropfsi-

cherheit zu beeinflussen. Deswegen sieht die Erfindung auch die optische/mechanische Kontrolle der sicheren Pharmakainstallation mit Hilfe der Zieloptik 15 vor, wobei über einen entsprechenden Speicher im Applikationsgerät auch die Zuverlässigkeit der Tropfeninstillation nachträglich dokumentiert werden kann. Ebenso kann der Patient akustisch oder optisch daran erinnert werden, daß die nächste Tropfeninstillation fällig ist.

#### 10 Bezugssachenliste

- |                       |    |
|-----------------------|----|
| 1 Gehäuse             | 15 |
| 2 Mikrotröpfchen      | 15 |
| 3 Ausstoßöffnung      | 15 |
| 4 Stirnseite          | 15 |
| 5 Mikroejektionspumpe | 15 |
| 6 Pharmakareservoir   | 15 |
| 7 Kanüle              | 15 |
| 8 Mikrosystemmodul    | 15 |
| 9 Glassubstrat        | 20 |
| 10 Siliziumsubstrat   | 20 |
| 11 Mikrokapillare     | 20 |
| 12 Spacerchip         | 20 |
| 13 Flowsensor         | 20 |
| 14 Fluideingang       | 25 |
| 15 Zieloptik          | 25 |
| 16 Steckverbinder     | 25 |
| 17 Lichtquelle        | 25 |
| 18 Strahlenteiler     | 25 |
| 19 Sensor             | 30 |
| 20 Steuerteil         | 30 |
| 21 Distanzstück.      | 30 |

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge, dadurch gekennzeichnet, daß das zu applizierende Pharmazeutikum durch eine Folge von Mikrotröpfchen (2) kontaktfrei in das Auge instilliert wird, wobei die Mikrotröpfchen (2) mit Hilfe einer Pumpvorrichtung in Richtung zum offenen Auge beschleunigt werden.

2. Verfahren Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Parameter der Mikrotröpfchen (2), insbesondere deren Volumen, Impuls, Fluggeschwindigkeit und Flugrichtung durch die Pumpvorrichtung und deren räumliche Einstellung vorgebar sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das applizierbare Volumen aus diskreten Mikrotröpfchen (2) mit einem Volumen von 100 pl bis 10 nl gebildet wird und daß diese Mikrotröpfchen (2) mit einer maximalen Repetitionsfrequenz von bis zu 10 kHz in das Auge instilliert werden.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Pumpvorrichtungen eine oder mehrere Mikroejektionspumpen (5) verwendet werden, wobei die durch die Mikroejektionspumpen (5) erzeugten Folgen von Einzeltröpfchen mit frei wählbaren Zielpunkten am Auge (konjunktival, korneal) instilliert werden.

5. Vorrichtung zur kontaktfreien Applikation von flüssigen diagnostischen oder therapeutischen Pharmaka am menschlichen Auge, dadurch gekennzeichnet, daß die Folge von Mikrotröpfchen (2) durch ein in einem Gehäuse (1) angeordneten

- Mikroinstillationssystem, bestehend aus wenigstens einem Pharmakareservoir (6) mit nachgeordneter Mikroejektionspumpe (5) erzeugt wird, deren Ausstoßöffnung (3) das Gehäuse (1) frontseitig durchdringt und daß die Mikroejektionspumpe (5) über eine im Gehäuse (1) befindliche Steuerelektronik mit einer Auslösevorrichtung verbunden ist. 5
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Pharmakareservoir (6) austauschbar ist. 10
7. Vorrichtung nach Anspruch 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroejektionspumpe (5) zwei Pharmakareservoire (6) zugeordnet sind, wobei die Pharmakareservoire (6) alternativ oder gemeinsam mit der Mikroejektionspumpe (5) verbunden sind. 15
8. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Auslösevorrichtung unmittelbar neben der Ausstoßöffnung (3) der Mikroejektionspumpe (5) angeordnet ist und daß die Auslösevorrichtung eine Lichtquelle (17) und einen Sensor (19) zur Aufnahme des Makularreflexes enthält. 20
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Auslösevorrichtung aus einer Zieloptik (15) besteht, hinter der ein Strahlenteiler (18) angeordnet ist, wobei koaxial zur Zieloptik (15) und hinter dem Strahlenteiler (18) ein Sensor (19) angeordnet ist und daß die Lichtquelle (17) neben dem Strahlenteiler (18) angeordnet ist. 25
10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Strahlenteiler (18) aus einem halbdurchlässigen Spiegel besteht und daß die Lichtquelle (17) der Zieloptik (15) gleichzeitig ein Fixationslicht für den Patienten liefert. 30
11. Vorrichtung nach den Ansprüchen 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Gehäuse (1) eine prismatische Außenform aufweist und daß die Ausstoßöffnung (3) und die Auslösevorrichtung auf einer Stirnseite (4) des Gehäuses (1) angeordnet sind. 35
12. Vorrichtung nach den Ansprüchen 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Zielrichtung der Mikroejektionspumpe (5) etwa parallel zur optischen Achse der Zieloptik (15) verläuft. 40
13. Vorrichtung nach den Ansprüchen 5 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausstoßöffnung (3) und die Auslösevorrichtung durch ein elastisches Distanzstück (21) umgeben sind. 45
14. Vorrichtung nach den Ansprüchen 5 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß auf einer Seite eines Glassubstrates (9) die Mikroejektionspumpe (5), 50 ein Flowsensor (13), ein Fluideingang (14), die jeweils über Mikrokapillaren (11) miteinander verbunden sind, wobei die Verbindung mit dem Glassubstrat (9) durch anodisches Bonden hergestellt worden ist und daß auf der gegenüberliegenden Seite des Glassubstrates (9) die Zieloptik (15) angeordnet ist. 55

---

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

**- Leerseite -**

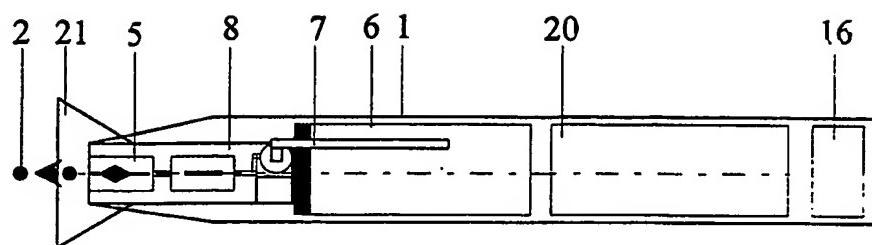


Fig. 1

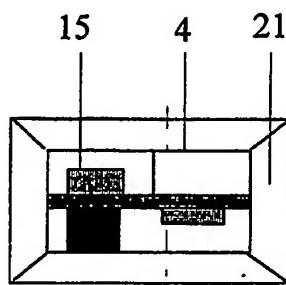


Fig. 2

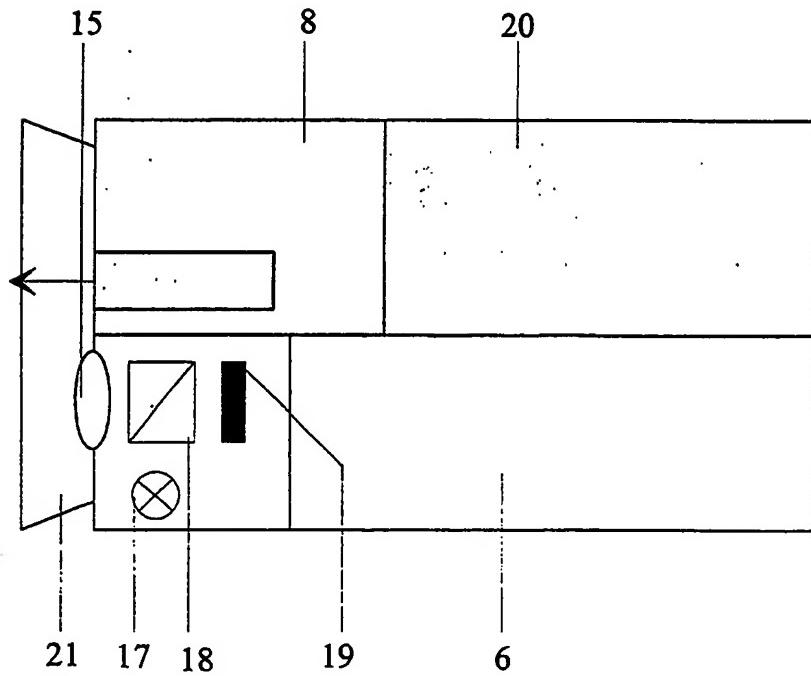


Fig. 3

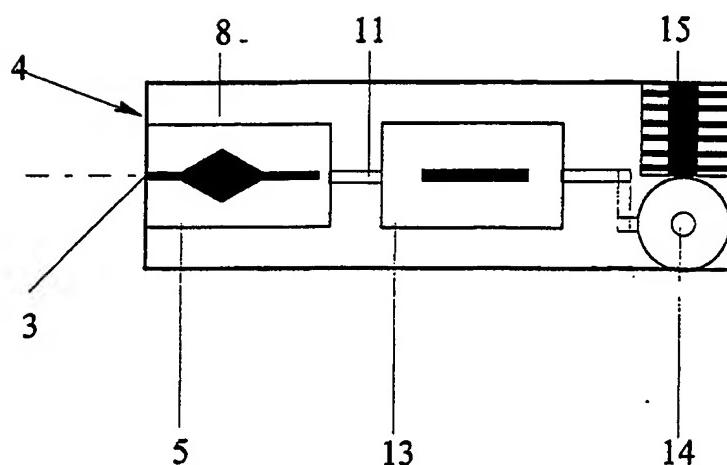


Fig. 4

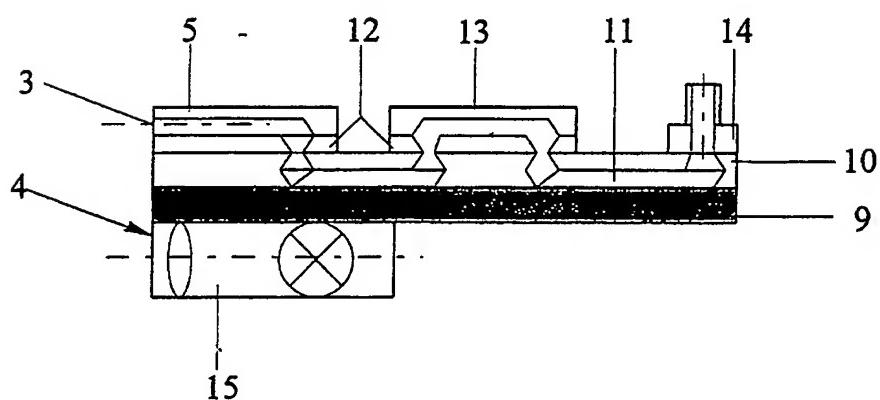


Fig. 5

# A General, Efficient, and Inexpensive Catalyst System for the Coupling of Aryl Iodides and Thiols

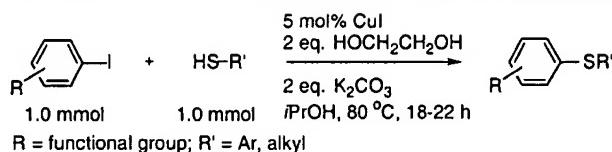
Fuk Yee Kwong and Stephen L. Buchwald\*

Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology,  
Cambridge, Massachusetts 02139

*sbuchwal@mit.edu*

Received August 4, 2002

## ABSTRACT



An efficient copper-catalyzed carbon–sulfur bond formation reaction was developed. This method is particularly noteworthy given its experimental simplicity, high generality, and exceptional level of functional group toleration and the low cost of the catalyst system.

During the past few years, the efficiency of metal-catalyzed methods for the preparation of aryl ethers and, in particular, aniline derivatives using palladium catalysts has increased greatly.<sup>1</sup> More recently, our laboratory and others have begun to reinvestigate the use of copper catalysis for the preparation of these classes of important compounds.<sup>2,3</sup>

In contrast, methods for the analogous formation of aryl sulfides, which are of great significance to the pharmaceutical

(1) For reviews, see: (a) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. Practical Palladium Catalysts for C–N and C–O Bond Formation. In *Topics in Current Chemistry*; Miyaura, N., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 2002; Vol. 219, p 133. (b) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576 (1–2), 125. (c) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 805. (d) Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2046. (e) Prim, D.; Campagne, J.-M.; Joseph, D.; Andriolelli, B. *Tetrahedron* 2002, 58, 2014.

(2) (a) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7421. (b) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727. (c) Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2002, 4, 581. (d) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2002, 4, 973. (e) Wolter, M.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2001, 3, 3803. (f) Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2657. (g) Marcoux, J.-F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 10539. (h) Antilla, J. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2001, 3, 2077.

(3) (a) Gujadur, R.; Venkataraman, D.; Kintigh, J. T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4791. (b) Gujadur, R. K.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* 2001, 3, 4135. (c) Kang, S.-K.; Kim, D.-H.; Park, J.-N. *Synlett* 2002, 427. (d) Fagan, P. J.; Hauptman, E.; Shapiro, R.; Casalnuovo, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 5043. (e) Goodbrand, H. B.; Hu, N.-X. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 670. (f) Buck, E.; Song, Z. J.; Tschaen, D.; Dormer, P. G.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Org. Lett.* 2002, 4, 1623.

industry,<sup>4</sup> have lagged behind. Transition metal-catalyzed and -mediated methods for the construction of aryl–sulfur bonds<sup>5</sup> have usually required either forcing reaction conditions<sup>6</sup> or substrates with ortho carbonyl groups that are both electron-withdrawing and capable of chelating copper.<sup>7</sup> As in the case of C–N bond formation, the first report of a mild palladium-catalyzed carbon–sulfur bond formation came from Migita's laboratory.<sup>8</sup> More recently, substantial contributions by the Merck group,<sup>9</sup> Li,<sup>10</sup> and Schopfer<sup>11</sup> have appeared.<sup>12</sup>

The use of copper catalysts for C–S bond-formation is attractive from an industrial perspective.<sup>13</sup> Traditional copper systems have lacked the efficiency and wide applicability to polyfunctionalized substrates that is desirable.<sup>6,7,14</sup> Of the catalytic processes that have appeared, the most attractive is that of Palomo and co-workers.<sup>15</sup> However, their protocol

(4) (a) Liu, G.; Link, J. T.; Pei, Z.; Reilly, E. B.; Leitza, S.; Nguyen, B.; Marsh, K. C.; Okasinski, G. F.; von Geldern, T. W.; Ormes, M.; Fowler, K.; Gallatin, M. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4025. (b) Beard, R. L.; Colon, D. F.; Song, T. K.; Davies, P. J. A.; Kochhar, D. M.; Chandraratna, R. A. S. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3556. (c) Nagai, Y.; Irie, A.; Nakamura, H.; Hino, K.; Uno, H.; Nishimura, H. *J. Med. Chem.* 1982, 25, 1065. (d) Wang, Y.; Chackalamannil, S.; Chang, W.; Greenlee, W.; Ruperto, V.; Duffy, R. A.; McQuade, R.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 891. (e) Bonnet, B.; Soulez, D.; Girault, S.; Maes, L.; Landry, V.; Davioud-Charvet, E.; Sergheraert, C. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 95. (f) Sawyer, J. S.; Schmittling, E. A.; Palkowitz, J. A.; Smith, W. J., III. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6338.

(5) Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* 2000, 100, 3205.

utilizes 20% CuBr and the extremely expensive phosphazene bases.<sup>16</sup> Our recent results on Cu-catalyzed C–N coupling chemistry suggested to us that similar catalysts for C–S couplings might be tolerant of a wide variety of functional groups.<sup>2c</sup> Herein, we report a general, efficient, and operationally simple Cu-catalyzed C–S bond-forming reaction. During the completion of this work, Venkataraman reported an interesting Cu-catalyzed method for the combination aryl iodides with thiols in the presence of NaOt-Bu.<sup>17</sup>

5-Iodo-*m*-xylene and thiophenol was used as the prototypical substrate combination for preliminary optimization of the reaction conditions. Copper(I) complexes generally gave superior results compared to copper(II) sources in terms of conversion and yield of the desired product. A variety of these were efficient, but we chose to focus on the use of CuI due to its stability to air.<sup>18</sup> Both K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> were found to be effective bases for this coupling reaction; the use of other bases such as DBU or Et<sub>3</sub>N gave somewhat lower yields.<sup>19</sup> As we recently reported for Cu-catalyzed amination,<sup>2c</sup> the use of ethylene glycol (2 equiv) in 2-propanol provides an active and general catalyst system. Presumably, it serves as a cosolvent and ligand in the reaction. Its major function may be to get and keep the Cu(I) species in solution. In accordance with this notion, fairly good results were obtained using DME, DMF, or dioxane as a solvent in the absence of any additional ligand. In fact, in several cases, we found that DME was the solvent of choice. Presumably, it can function in much the same way that ethylene glycol does. Control experiments revealed that only a trace amount of aryl-aryl sulfide coupled product was observed from GC-MS in the absence of copper catalyst.

Thus, the optimized reaction conditions utilized 5 mol % CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv), and ethylene glycol (2 equiv) in reagent-grade 2-propanol (without drying or degassing) at 80 °C under argon.<sup>20</sup> In the first part of this study, these reaction conditions were applied to the coupling of various functionalized aryl iodides and thiophenol counterparts, neither of which contained ortho substituents (Table 1). As can be seen, the process is extremely tolerant of a variety of

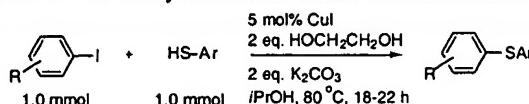
(6) (a) Using stoichiometric Cu<sub>2</sub>O reagent in a 1:4 pyridine/quinoline solvent at 160 °C: Pinchart, A.; Dallaire, C.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 543. (b) Using 5 mol % Cu in refluxing NMP: Sindelár, K.; Hrubantová, M.; Svátek, E.; Matousová, O.; Metysová, J.; Valchář, M.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1989, 54, 2240. (c) Use of a stoichiometric amount of CuI to prepare S-arylated cysteine derivatives at 100 °C in ~30% yield: Hickman, R. J. S.; Christie, B. J.; Guy, R. W.; White, T. J. *Aust. J. Chem.* 1985, 38, 899.

(7) (a) Kalinin, A. V.; Bower, J. F.; Riebel, P.; Snieckus, V. J. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2986. (b) Baxter, A. J. G.; Teague, S. J. *J. Tetrahedron* 1993, 49, 9089. (c) Rábai, J.; Kapovits, I.; Tanács, B.; Tamás, J. *Synthesis* 1990, 847. (d) Kulkarni, N. N.; Kulkarni, V. S.; Lele, S. R.; Hosangadi, B. D. *Tetrahedron* 1988, 44, 5145. (e) Dhareshwar, G. P.; Chhaya, P. N.; Hosangadi, B. D. *Indian J. Chem. Sect. B* 1980, 831. (f) Rajsner, M.; Svátek, E.; Metysová, J.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Chem. Commun.* 1975, 40, 1604. (g) Rajsner, M.; Metysová, J.; Svátek, E.; Mikšík, F.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1975, 40, 719. (h) Machek, V. G.; Haas, H. J. *Prakt. Chem.* 1942, 41. (i) Steinkopf, von W.; Schmitt, H. F.; Fiedler, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1937, 527, 237. (j) Roberts, K. C.; Smiles, S. J. *Chem. Soc.* 1929, 863.

(8) (a) Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.-i.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 1385. (b) Kosugi, M.; Ogata, T.; Terada, M.; Sano, H.; Migita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 3657.

(9) (a) Zheng, N.; McWilliams, J. C.; Fleitz, F. J.; Armstrong, J. D., III; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9606. (b) McWilliams, J. C.; Fleitz, F. J.; Zheng, N.; Armstrong, J. D., III. *Org. Synth.* 2002, 79, 43.

**Table 1. Cu-Catalyzed Carbon–Sulfur Bond Formation<sup>a</sup>**



entry	ArI	ArSH	product	% yield <sup>b</sup>
1				92
2				86
3				92
4				84
5				91
6				85
7				83
8				90
9				91
10				88
11				82 <sup>c</sup>
12				87
13				93

<sup>a</sup> Reaction conditions: ArI (1.0 mmol), ArSH (1.0 mmol), 5 mol % CuI, 2.0 equiv of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2.0 equiv of HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, in iPrOH at 80 °C under argon. <sup>b</sup> Isolated yield (average of two runs). <sup>c</sup> DME used as a solvent.

common functional groups. Thus, aryl iodides containing a nitrile, nitro group, ketone, free anilino NH<sub>2</sub> and phenolic OH moieties, a carboxylic acid, an aldehyde, and a free alkylamino group were all efficiently converted to product. The presence of an ethyl ester could be accommodated by using DME as the reaction solvent (in the absence of ethylene glycol), under our normal conditions transesterification to

(10) (a) Li, G. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 1513. (b) Li, G. Y.; Zheng, G.; Noonan, A. F. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8677. (c) Li, G. Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3643.

the isopropyl ester occurs. These results speak to the importance of using mild bases for transformations of this type. Also of interest is the result in entry 8 in which chemoselective C–S bond formation occurs in the presence of a phenolic OH group.<sup>15</sup>

A second portion of this work involved the application of our protocol to the combination of ortho-substituted aryl and of heteroaryl iodide substrates (Table 2). The presence of

**Table 2.** Cu-Catalyzed Carbon–Sulfur Bond Formation of Ortho-Substituted and Heterocyclic Substrates<sup>a</sup>

entry	ArI	ArSH	product	% yield <sup>b</sup>	5 mol% CuI 2 eq. HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH 2 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> iPrOH, 80 °C, 18–22 h
					1.0 mmol 1.0 mmol
1				90	
2				91	
3				88	
4 <sup>c</sup>				86	
5				93	
6				88	
7 <sup>d</sup>				94	
8 <sup>d</sup>				91	
9				85	
10				90	

<sup>a</sup> Reaction conditions: ArI (1.0 mmol), ArSH (1.0 mmol), 5 mol % CuI, 2.0 equiv of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2.0 equiv of HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, in 2-propanol at 80 °C under argon. <sup>b</sup> Isolated yield in average of two runs. <sup>c</sup> DME solvent. <sup>d</sup> Reaction conditions: ArI (1.0 mmol), ArSH (1.2 mmol), 20 mol % CuI, 2.0 equiv of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2.0 equiv of HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH in *tert*-amyl alcohol at 100 °C under argon for 24 h.

functional groups in the ortho position of the aryl iodide substrates are tolerated, including a hydroxymethyl group

and a free NH<sub>2</sub> group. As can be seen from the results in entry 4, a thiophenol with an ortho carboxymethyl group can be coupled in good yield. This demonstrates that the protocol can be applied even with electron-deficient thiols.

The process is also extremely tolerant of steric hindrance, although the reaction is, in some cases, slightly more demanding. For example, the coupling of 2-isopropylthiophenol with 2-iodotoluene takes place in 88% yield. In comparison, the reaction of *p*-methoxythiophenol with 2-isopropyliodobenzene is carried out with 20% CuI at 100 °C in *tert*-amyl alcohol to give a 94% yield of the desired

**Table 3.** Cu-Catalyzed Carbon–Sulfur Bond Formation of Alkyl Thiols<sup>a</sup>

entry	ArI	RSH	product	% yield <sup>b</sup>	5 mol% CuI 2 eq. HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH 2 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> iPrOH, 80 °C, 18–20 h
					1.0 mmol 1.0 mmol
1				71 <sup>c</sup>	
2				95	
3				91	
4				92	

<sup>a</sup> Reaction conditions: ArI (1.0 mmol), alkyl-SH (1.0 mmol), 5 mol % CuI, 2.0 equiv of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2.0 equiv of HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, in 2-propanol at 80 °C under argon. <sup>b</sup> Isolated yield in average of two runs. <sup>c</sup> Isolated yield. Reaction only proceeded to 78% conversion.

product. The combination of substrates that both possess an ortho isopropyl group can be accomplished in 91% yield (entry 8) under the latter conditions. As seen in entries 9 and 10, 3-iodopyridine and 5-iodoindole are also excellent substrates for this method.

Alkanethiols were also found to be effective nucleophiles in these reaction conditions (Table 3). Butanethiol and

(11) Schopfer, U.; Schlapbach, A. *Tetrahedron* 2001, 57, 3069.

(12) (a) Harr, M. S.; Presley, A. L.; Thorarensen, A. *Synlett* 1999, 1579. (b) Ishiyama, T.; Mori, M.; Suzuki, A.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* 1996, 525, 225. (c) Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortá, G. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4133.

(13) Ullmann couplings: (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1903, 36, 2382. For a review, see: (b) Lindley, J. *Tetrahedron* 1984, 40, 1433. (c) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* 2002, 102, 1359.

(14) For an alternative process using a stoichiometric amount of Cu(OAc)<sub>2</sub> and arylboronic acids as S-arylation agents, see: Herradura, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K. *Org. Lett.* 2000, 2, 2019.

(15) Palomo, C.; Oiabide, M.; López, R.; Gómez-Bengoa, E. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1283.

(16) Schwegsinger's phosphazene P<sub>2</sub>-Et base (\$ 260 for 5 mL from Aldrich) was used.

benzylmercaptan were S-arylated in excellent yield (Table 3, entries 2 and 3). The selective S-arylation was observed when 6-mercaptophexanol was used as the substrate (Table 3, entry 4).

In summary, we have developed a general and efficient Cu-catalyzed carbon–sulfur bond formation for both aromatic and alkanethiols under mild conditions. This method is particularly noteworthy given its experimental simplicity, high generality, and exceptional level of functional group toleration and the low cost of the catalyst system. Further

(17) The coupling of ArI with thiols, 10 mol % Cul, 10 mol % of the relatively expensive neocuproine ligand, and 1.5 equiv NaOt-Bu in toluene at 110 °C was reported. The authors indicated that K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> may be used as the base, where needed, for functionalized substrates. No examples, however, were provided. Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* 2002, 4, 2803–2806.

(18) For examples, CuX (X = I, Br, Cl, OAc), CuX<sub>2</sub> (X = Cl (as hydrate), Br, F, OAc, acac) and Cu<sub>2</sub>O all worked well. We are currently examining the latter as an industrially interesting precatalyst.

(19) % Conversion (% GC yield): DBU, 72 (70); Et<sub>3</sub>N 68 (64).

studies of this and related Cu-catalyzed cross-coupling reactions are in progress.

**Acknowledgment.** We thank the NIH (GM 58160). Pfizer, Merck, and Bristol-Myers Squibb are acknowledged for support in the form of unrestricted funds. F.Y.K. is grateful to The Croucher Foundation for a postdoctoral fellowship.

**Supporting Information Available:** Detailed experimental procedures and characterization data of each compound. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL0266673

(20) Control experiments revealed that (a) anhydrous 2-propanol (packed under argon from Aldrich in a Sure-Seal bottle) gave the same conversion and yield of the reaction and (b) the oxidative coupling product, diaryl disulfide (ArS–SAr), was the major product if the reaction was performed in air.